

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di metabisolfito di sodio e 105,5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, rosa, a forma di capsula, biconvessa, con bordo smussato, circa 21 mm × 11 mm con impresso 'M' su un lato e 'TME' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è un'associazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. È indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni con soppressione viologica a livelli di HIV-1 RNA <50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale di associazione in corso. I pazienti non devono aver manifestato fallimenti viologici con qualsiasi terapia antiretrovirale precedente e prima dell'inizio del primo regime antiretrovirale non devono essere stati portatori di ceppi virali con mutazioni conferenti resistenza significativa ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dimostrazione dei benefici di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è principalmente basata sui dati a 48 settimane di uno studio clinico nel quale pazienti con soppressione viologica stabile in terapia antiretrovirale di associazione sono passati al trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 5.1). Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati.

Non sono disponibili dati che supportino l'uso di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in associazione con altri antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è di una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno.

Se il paziente dimentica una dose di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan al più presto e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e deve proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, non è necessario che assuma un'ulteriore dose.

Si raccomanda di assumere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan a stomaco vuoto, dal momento che l'assunzione di cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e comportare un aumento nella frequenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per migliorare la tollerabilità a efavirenz riguardo agli effetti indesiderati a carico del sistema nervoso, si consiglia la somministrazione del medicinale al momento di coricarsi (vedere paragrafo 4.8).

Si prevede che l'esposizione a tenofovir (AUC) sia ridotta di circa il 30% dopo la somministrazione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan a stomaco vuoto, rispetto a dopo l'assunzione del componente singolo tenofovir disoproxil con un pasto (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati sul significato clinico della riduzione dell'esposizione farmacocinetica. Nei pazienti con soppressione viologica, ci si attende che la rilevanza clinica di tale riduzione sia limitata (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia per uno dei componenti di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, o nel caso in cui fosse necessario un adattamento della dose, sono disponibili formulazioni separate di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

In caso di interruzione della terapia con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, è necessario tenere presente la lunga emivita di efavirenz (vedere paragrafo 5.2) e la lunga emivita intracellulare di tenofovir ed emtricitabina. A causa della variabilità interpaziente di questi parametri e del rischio che si sviluppi resistenza, devono essere consultate le linee guida terapeutiche per il trattamento dell'HIV, tenendo anche presente il motivo di interruzione del trattamento.

Adattamento della dose

In caso di co-somministrazione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan e rifampicina a pazienti di peso pari o superiore a 50 kg, si può prendere in considerazione una dose supplementare di 200 mg/die (800 mg in totale) di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere somministrato con cautela ai pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

La somministrazione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non è raccomandata in pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrC) <50 ml/min). I pazienti con compromissione renale moderata o severa devono modificare l'intervallo di dose di

emtricitabina e tenofovir disoproxil, dal momento che la riduzione della dose non può essere ottenuta con la compressa dell'associazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di efavirenz/emtricitabina/tenofovir non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. I pazienti affetti da malattie epatiche di grado lieve (Child-Pugh-Turcotte (CPT) di classe A) possono essere trattati con la dose di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan normalmente raccomandata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). I pazienti devono essere accuratamente tenuti sotto controllo per eventuali reazioni avverse, specialmente per i sintomi a carico del sistema nervoso correlati a efavirenz (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se la terapia con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan viene interrotta in pazienti co-infetti da HIV e HBV, questi pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan devono essere deglutite intere con acqua, una volta al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Severa compromissione epatica (CPT di classe C) (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o con gli alcaloidi della segale cornuta (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina). La competizione per il citocromo P450 (CYP) 3A4 da parte di efavirenz può inibire il metabolismo e creare potenziali reazioni avverse gravi e/o fatali (ad es. aritmie cardiache, sedazione prolungata o depressione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con elbasvir/grazoprevir a causa delle attese significative riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir. Questo effetto è dovuto all'induzione di CYP3A4 o P-gp da parte di efavirenz e può portare alla perdita dell'effetto terapeutico di elbasvir/grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con voriconazolo. Efavirenz riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo mentre a sua volta il voriconazolo aumenta, in modo altrettanto significativo, le concentrazioni plasmatiche di efavirenz. Dal momento che Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è un prodotto di associazione a dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) per non rischiare la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e la diminuzione dell'effetto clinico di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione a pazienti con:

- anamnesi familiare di morte improvvisa o prolungamento congenito dell'intervallo QTc visibile da elettrocardiogramma o con qualsiasi altra condizione medica nota per prolungare l'intervallo QTc.

- anamnesi di aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente significativa o con insufficienza cardiaca congestizia accompagnata da una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro.
- severi disturbi dell'equilibrio elettrolitico, ad es., ipocaliemia o ipomagnesemia.

Co-somministrazione con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc (proaritmici).

Tali medicinali includono:

- antiaritmici delle classi IA e III,
- neurolettici, agenti antidepressivi,
- alcuni antibiotici, inclusi alcuni agenti delle seguenti classi: macrolidi, fluorochinoloni, agenti antifungini imidazolici e triazolici,
- alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo),
- cisapride,
- flecainide,
- alcuni antimalarici,
- metadone (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Co-somministrazione con altri medicinali

In quanto medicinale ad associazione fissa, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti efavirenz a meno che non sia necessario per l'adattamento della dose, ad esempio con rifampicina (vedere paragrafo 4.2). A causa delle analogie con emtricitabina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil o con medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

La co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata poiché le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e voxilaprevir potrebbero diminuire in seguito a co-somministrazione di efavirenz con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in associazione ad altri antiretroviralì.

L'uso concomitante di estratti di Ginkgo biloba non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da un regime antiretrovirale contenente un inibitore della proteasi (PI)

I dati attualmente disponibili indicano che nei pazienti con regime antiretrovirale contenente PI, il passaggio a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil può comportare una riduzione della risposta alla terapia (vedere paragrafo 5.1). Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per rialzi della carica virale e, dal momento che il profilo di sicurezza di efavirenz differisce da quello degli inibitori della proteasi, per le reazioni avverse.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni

dell'infezione da HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Effetti del cibo

La somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz (vedere paragrafo 5.2) e portare ad un aumento della frequenza delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di assumere efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, preferibilmente al momento di coricarsi.

Malattia epatica

La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non sono state stabilite in pazienti con significative patologie epatiche di base (vedere paragrafo 5.2).

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata. Poiché efavirenz è metabolizzato principalmente dal sistema del CYP, si dovrà adottare cautela nella somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a pazienti con compromissione epatica lieve. Questi pazienti devono essere accuratamente tenuti sotto controllo per le reazioni avverse legate a efavirenz, specialmente per quanto riguarda i sintomi a carico del sistema nervoso. A intervalli regolari vanno eseguiti gli esami di laboratorio per la valutazione di malattie epatiche (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con una disfunzione epatica preesistente, epatite cronica attiva compresa, mostrano una frequenza più elevata di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione (combination antiretroviral therapy, CART) e devono essere controllati in base alla pratica clinica corrente. Nel caso di evidenze di peggioramento della malattia epatica o di persistente aumento delle transaminasi sieriche che superi di 5 volte i limiti superiori della norma, il beneficio del proseguimento della terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere valutato alla luce del rischio potenziale di una tossicità epatica significativa. In questi pazienti, occorre considerare la sospensione o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Inoltre, si raccomanda il controllo degli enzimi epatici nei pazienti trattati con altri medicinali associati a tossicità epatica.

Eventi epatici

I casi post-marketing segnalati di insufficienza epatica hanno anche riguardato pazienti senza malattia epatica preesistente o altri fattori di rischio evidenti (vedere paragrafo 4.8). In tutti i pazienti, indipendentemente dalla preesistenza di disfunzione epatica o di altri fattori di rischio, deve essere preso in considerazione il controllo degli enzimi epatici.

Pazienti con HIV e co-infezione con virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV)

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con CART presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione da HIV in pazienti co-infetti da HBV.

In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si rimanda anche al relativo Riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

La sicurezza e l'efficacia di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non sono state studiate per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Emtricitabina e tenofovir, individualmente e in associazione, sono risultati attivi contro il virus HBV in studi di farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1). La limitata esperienza clinica suggerisce che emtricitabina e tenofovir disoproxil abbiano un'attività anti-HBV quando usati in associazione nella terapia antiretrovirale (di combinazione) per controllare l'infezione da HIV. Nei pazienti co-infetti da HIV e HBV, l'interruzione

della terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil può essere associata a severe esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti da HIV e HBV che hanno interrotto la somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, devono essere tenuti sotto stretto controllo, con un follow up sia clinico che di laboratorio, per almeno quattro mesi dopo l'interruzione del trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Se appropriato, può essere giustificata la ripresa della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Prolungamento del QTc

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc con l'uso di efavirenz (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Prendere in considerazione delle alternative ad Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan nei pazienti a maggiore rischio di torsioni di punta o nei pazienti che ricevono medicinali con un noto rischio di torsioni di punta.

Sintomi psichiatrici

Nei pazienti trattati con efavirenz sono state riportate reazioni avverse a livello psichiatrico. Pazienti con una storia di disturbi psichiatrici sembrano essere a rischio maggiore di presentare gravi reazioni avverse di tipo psichiatrico. In particolare, la depressione severa è stata più comune nei pazienti con una storia di depressione. Sono stati anche segnalati casi post-marketing di severa depressione, morte per suicidio, episodi deliranti e comportamento psicotico e catatonico. I pazienti devono essere avvertiti che se riscontrano sintomi quali depressione severa, psicosi o ideazione suicidaria, devono contattare immediatamente il medico per valutare la possibilità che questi sintomi siano correlati all'uso di efavirenz e, in questo caso, stabilire se il rischio di continuare la terapia sia maggiore rispetto ai benefici (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi a carico del sistema nervoso

In studi clinici su pazienti che ricevevano 600 mg di efavirenz al giorno sono stati frequentemente riportati effetti indesiderati comprendenti tra l'altro: capogiro, insonnia, sonnolenza, concentrazione compromessa e sogni anormali. La comparsa di capogiro è stata osservata anche in studi clinici condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil. La comparsa di cefalea è stata osservata in studi clinici con emtricitabina (vedere paragrafo 4.8). I sintomi a carico del sistema nervoso associati a efavirenz in genere iniziano durante il primo o il secondo giorno di terapia e solitamente terminano dopo le prime 2-4 settimane. I pazienti devono essere informati che se questi sintomi comunemente riscontrati dovessero presentarsi è probabile che migliorino con il proseguimento della terapia e che non sono predittivi di una successiva comparsa di altri sintomi psichiatrici meno frequenti.

Crisi convulsive

Nei pazienti trattati con efavirenz sono state osservate convulsioni, in genere in soggetti che già presentavano una storia pregressa di crisi convulsive. Pazienti in trattamento concomitante con medicinali anticonvulsivanti metabolizzati principalmente nel fegato, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital, possono richiedere controlli periodici dei livelli plasmatici. In uno studio d'interazione farmacologica, le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina sono diminuite quando la carbamazepina è stata co-somministrata con efavirenz (vedere paragrafo 4.5). Bisogna usare cautela con tutti i pazienti con storia di crisi convulsive.

Compromissione renale

La somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata in pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina <50 ml/min). Un adattamento della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil è richiesto in pazienti con compromissione renale moderata o severa, adattamento che non può essere ottenuto con le compresse dell'associazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se l'uso concomitante di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e di agenti nefrotossici (ad es. aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleuchina-2) è inevitabile, la funzionalità renale deve essere monitorata settimanalmente (vedere paragrafo 4.5).

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con tenofovir disoproxil che presentavano fattori di rischio per la disfunzione renale. Se efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil viene co-somministrato con un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzionalità renale.

Con l'impiego di tenofovir disoproxil nella pratica clinica sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di misurare la clearance della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e di monitorare la funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) dopo due-quattro settimane di trattamento, dopo tre mesi di trattamento e in seguito ogni tre-sei mesi nei pazienti senza fattori di rischio renali. In pazienti a rischio di disfunzione renale o con una storia di disfunzione renale è necessario un monitoraggio più frequente della funzionalità renale.

Se il fosfato sierico è <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o se la clearance della creatinina risulta <50 ml/min in un paziente che assume efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio nel sangue, di potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Poiché efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è un medicinale di associazione e poiché l'intervallo di somministrazione dei singoli componenti non può essere modificato, il trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere interrotto nei pazienti con valori confermati di clearance della creatinina <50 ml/min o con decrementi del fosfato sierico a <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruzione del trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa. Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia per uno dei componenti di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, o nel caso in cui fosse necessario un adattamento della dose, sono disponibili formulazioni separate di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Effetti sulle ossa

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici randomizzati controllati della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil. Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del trattamento.

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato. In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi o fratture ossee pregresse devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

Se si sospettano o si rilevano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto appropriato.

Reazioni cutanee

In associazione ai singoli componenti di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, sono state segnalate eruzioni cutanee da lievi a moderate. Le eruzioni cutanee associate ai componenti di efavirenz scompaiono solitamente con il proseguimento della terapia. Per renderle più tollerabili e accelerarne la risoluzione, si può far uso di opportuni antistaminici e/o corticosteroidi. In meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz sono state segnalate eruzioni cutanee severe associate a vescicole, desquamazione umida o ulcerazione (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza dei casi di eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson è stata dello 0,1% circa. La terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere sospesa in pazienti con eruzioni cutanee severe associate a vescicole, desquamazione, affezione delle mucose o febbre. La casistica di pazienti trattati con efavirenz che abbiano in precedenza interrotto altri antiretrovirali della classe degli inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa (NNRTI) è limitata. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti che hanno manifestato una reazione cutanea potenzialmente fatale (ad es. sindrome di Stevens-Johnson) durante l'assunzione di un NNRTI.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili e sono più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, in utero e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto in utero ad analoghi nucleos(t)idici, che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Pazienti con HIV-1 che presentano mutazioni

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti che presentano ceppi HIV-1 con la mutazione K65R, M184V/I o K103N (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

Anziani

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stato studiato nei pazienti di età superiore ai 65 anni. È più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione epatica o renale ridotta, pertanto efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 7,5 mg di metabisolfito di sodio per dose, che raramente può causare severe reazioni da ipersensibilità e broncospasmo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 105,5 mg di lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan contiene efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi attivi può anche verificarsi con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan. Sono stati effettuati studi d'interazione con questi principi attivi solo negli adulti.

In quanto medicinale ad associazione fissa, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti i principi attivi emtricitabina o tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti efavirenz a meno che non sia necessario per l'adattamento della dose, ad esempio con rifampicina (vedere paragrafo 4.2). A causa delle analogie con emtricitabina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil o con medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

Efavirenz è un induttore *in vivo* di CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. I composti substrati di questi enzimi possono avere concentrazioni plasmatiche ridotte quando co-somministrati con efavirenz. Efavirenz può esercitare un'induzione del CYP2C19 e del CYP2C9; è stata tuttavia osservata *in vitro* anche un'inibizione e l'effetto netto della co-somministrazione con substrati di questi enzimi non è chiaro (vedere paragrafo 5.2).

La co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con metamizolo, un induttore degli enzimi metabolizzanti che includono CYP2B6 e CYP3A4, può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con una potenziale

diminuzione dell'efficacia clinica. Pertanto, si consiglia cautela quando il metamizolo viene somministrato contemporaneamente a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil; la risposta clinica e/o i livelli del medicinale devono essere monitorati in modo appropriato.

L'esposizione a efavirenz può essere aumentata quando viene assunto con medicinali (ad esempio ritonavir) o alimenti (come ad es. succo di pompelmo) che inibiscono l'attività del CYP3A4 o del CYP2B6. I composti o le preparazioni erboristiche (come gli estratti di Gingko biloba e l'erba di S. Giovanni) che inducono questi enzimi possono causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di efavirenz. L'uso concomitante dell'erba di S. Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di estratti di Gingko biloba non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* e studi di farmacocinetica clinica hanno dimostrato che il potenziale d'interazioni mediate dal CYP fra emtricitabina e tenofovir disoproxil ed altri medicinali è basso.

Interazione con il test per cannabinoidi

Efavirenz non si lega ai recettori dei cannabinoidi. Con alcuni metodi di screening sono stati segnalati risultati falsi positivi al test per la presenza di cannabinoidi in soggetti non infetti e con infezione da HIV che ricevevano efavirenz. In questi casi si raccomandano test di conferma con un metodo più specifico, come la gascromatografia/spettrometria di massa.

Controindicazioni all'uso concomitante

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato contemporaneamente a terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o agli alcaloidi della segale cornuta (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) in quanto l'inibizione del loro metabolismo può portare ad eventi gravi che mettono in pericolo la vita del paziente (vedere paragrafo 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: la co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con elbasvir/grazoprevir è controindicata poiché può portare a perdita della risposta viologica a elbasvir/grazoprevir (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1).

Voriconazolo: la co-somministrazione di dosi standard di efavirenz e voriconazolo è controindicata. Dal momento che efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è un prodotto di associazione a dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata; pertanto, voriconazolo ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1).

Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum): la co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e l'erba di S. Giovanni o preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni è controindicata. I livelli plasmatici di efavirenz possono essere ridotti con l'uso concomitante di erba di S. Giovanni, per via dell'induzione degli enzimi che metabolizzano i medicinali e/o delle proteine di trasporto da parte dell'erba di S. Giovanni. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni, ne deve interrompere l'assunzione; il medico deve controllare la carica virale e, se possibile, i livelli di efavirenz. I livelli di efavirenz possono aumentare quando si interrompe l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. L'effetto induttore dell'erba di S. Giovanni può persistere per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali che prolungano il QTc: efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è controindicato con l'utilizzo concomitante di medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QTc e che potrebbero causare torsioni di punta, tra cui: antiaritmici di classe IA e III, neurolettici e agenti antidepressivi, alcuni antibiotici inclusi alcuni agenti delle seguenti classi: macrolidi, fluorochinoloni, antifungini imidazolici e triazolici, alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo), cisapride, flecainide, alcuni antimalarici e metadone (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Atazanavir/ritonavir: non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni di dosaggio per atazanavir/ritonavir in associazione a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Pertanto, la co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata (vedere Tabella 1).

Didanosina: la co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere Tabella 1).

Sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: la co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Praziquantel: l'uso concomitante di efavirenz con praziquantel è sconsigliato a causa di una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di praziquantel, associata al rischio di fallimento terapeutico dovuto a un aumento del metabolismo epatico indotto da efavirenz. Laddove l'uso in associazione sia necessario, è opportuno considerare un aumento della dose di praziquantel.

Medicinali eliminati per via renale: poiché emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente attraverso i reni, la co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e medicinali che riducono la funzione renale o che competono per secrezione tubulare attiva (ad es. cidofovir) può innalzare le concentrazioni sieriche di emtricitabina, tenofovir e/o dei medicinali co-somministrati.

L'uso di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Questi comprendono, tra l'altro: aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleuchina-2 (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni

Le interazioni tra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil o un suo singolo componente/i suoi singoli componenti e altri medicinali sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come '↑', la diminuzione come '↓', nessuna variazione come '↔', due volte al giorno come 'b.i.d.', una volta al giorno come 'q.d.', una volta ogni 8 ore come 'q8h'). Quando disponibili, gli intervalli di confidenza 90% sono riportati tra parentesi.

Tabella 1: Interazioni tra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil o un suo singolo componente/i suoi singoli componenti e altri medicinali

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTINFETTIVI		
Antivirali HIV		
Inibitori della proteasi		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42-↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50-↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46-↑ 10) La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e tenofovir ha determinato un aumento dell'esposizione a tenofovir. Concentrazioni più elevate di tenofovir possono intensificare gli eventi avversi correlati a tenofovir, comprese le patologie renali.	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata.
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., tutti somministrati con cibo)	Atazanavir (sera): AUC: ↔* (↓ 9%-↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8-↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31-↓ 51)	
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., tutti somministrati con cibo)	Atazanavir (sera): AUC: ↔*/** (↓ 10%-↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5%-↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16-↑ 49) (induzione del CYP3A4). *Se confrontato con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. alla sera senza efavirenz. Questa diminuzione della C _{min} di atazanavir può influire negativamente sull'efficacia di atazanavir. **in base al confronto con dati storici. La co-somministrazione di efavirenz e atazanavir/ritonavir non è raccomandata.	
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p> <p>*inferiore alle dosi raccomandate; si attendono risultati simili con le dosi raccomandate.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (induzione del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inibizione del CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in associazione a darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare una C_{min} subottimale di darunavir. Se efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere usato in associazione a darunavir/ritonavir, si deve usare il regime due volte al giorno di darunavir/ritonavir</p>
<p>Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)</p> <p>*inferiore alla dose raccomandata</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	<p>600/100 mg. Darunavir/ritonavir deve essere usato con cautela in associazione a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Vedere di seguito la riga di ritonavir. Può essere indicato il monitoraggio della funzionalità renale, in particolare nei pazienti con malattie sistemiche o renali pre-esistenti o nei pazienti che assumono agenti nefrotossici.</p>
<p>Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interazione non studiata. In base alle diverse vie di eliminazione, non si prevedono interazioni.</p>	<p>monitoraggio della funzionalità renale, in particolare nei pazienti con malattie sistemiche o renali pre-esistenti o nei pazienti che assumono agenti nefrotossici.</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.</p>	<p>Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e fosamprenavir/ritonavir possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interazione non studiata.</p>	<p>Vedere di seguito la riga di ritonavir.</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil</p>	<p>Interazione non studiata.</p>	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8-↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Si è osservata una riduzione simile delle esposizioni a indinavir quando indinavir 1.000 mg q8h è stato somministrato con efavirenz 600 mg q.d. (induzione del CYP3A4).</p> <p>Per la co-somministrazione di efavirenz e ritonavir a basso dosaggio in associazione a un inibitore della proteasi, vedere di seguito la sezione su ritonavir.</p>	<p>Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni di dosaggio per indinavir somministrato con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Sebbene la significatività clinica delle minori concentrazioni di indinavir non sia stata stabilita, quando si sceglie un regime contenente sia efavirenz, un componente di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, sia indinavir, si deve tenere conto dell'entità dell'interazione farmacocinetica osservata.</p>
Indinavir/Emtricitabina (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25-↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37-↑ 66) Concentrazioni più elevate di tenofovir possono intensificare gli eventi avversi correlati a tenofovir, comprese le patologie renali.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni di dosaggio per lopinavir/ritonavir somministrato con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata.
Lopinavir/Ritonavir capsule molli o soluzione orale/efavirenz	Riduzione sostanziale dell'esposizione a lopinavir, che necessita dell'aggiustamento della dose di lopinavir/ritonavir. Quando usato in associazione a efavirenz e due NRTI, 533/133 mg di lopinavir/ritonavir (capsule molli) due volte al giorno hanno determinato concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a lopinavir/ritonavir (capsule molli) 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz (dati storici).	
Lopinavir/Ritonavir compresse/Efavirenz (400/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Concentrazioni di lopinavir: ↓ 30-40% Concentrazioni di lopinavir: simili a lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz. È necessario l'aggiustamento della dose di lopinavir/ritonavir quando è somministrato con efavirenz. Per la co-somministrazione di efavirenz e ritonavir a basso dosaggio in associazione a un inibitore della proteasi, vedere di seguito la sezione su ritonavir.	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC mattutina: ↑ 18% (↑ 6-↑ 33) AUC serale: ↔ C_{max} mattutina: ↑ 24% (↑ 12-↑ 38) C_{max} serale: ↔ C_{min} mattutina: ↑ 42% (↑ 9-↑ 86) C_{min} serale: ↑ 24% (↑ 3-↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10-↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4-↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7-↑ 46) (inibizione del metabolismo ossidativo mediato dal CYP) Quando efavirenz è stato somministrato con ritonavir 500 mg o 600 mg due volte al giorno, l'associazione non è stata ben tollerata (si sono verificati ad esempio capogiro, nausea, parestesia e aumento degli enzimi epatici). Non sono disponibili dati sufficienti sulla tollerabilità di efavirenz con ritonavir a basso dosaggio (100 mg, una o due volte al giorno).</p>	<p>La co-somministrazione a dosi di 600 mg ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata. Quando si utilizza efavirenz/emtricitabina/enofoviro disoproxil con ritonavir a basso dosaggio, occorre tenere conto della possibilità di un aumento dell'incidenza di eventi avversi associati a efavirenz, a causa della possibile interazione farmacodinamica.</p>
Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interazione non studiata. Per la co-somministrazione di efavirenz e ritonavir a basso dosaggio in associazione a un inibitore della proteasi, vedere sopra la sezione su ritonavir.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni di dosaggio per saquinavir/ritonavir somministrato con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. La co-somministrazione di saquinavir/ritonavir ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata.
Saquinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato con saquinavir boosterato con ritonavir.	L'uso di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in associazione a saquinavir come unico inibitore della proteasi non è raccomandato.
Saquinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antagonisti del CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38-↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37-↓ 62) Concentrazioni di efavirenz non misurate, nessun effetto atteso.	Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Concentrazioni di tenofovir non misurate, nessun effetto atteso.	
Maraviroc/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Inibitore dello strand transfer dell'integrasi		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose singola/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induzione di UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e raltegravir possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (meccanismo di interazione sconosciuto) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
NRTI e NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con efavirenz e NRTI diversi da lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative, né sarebbero attese in quanto gli NRTI sono metabolizzati attraverso una via diversa da efavirenz ed è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione.	A causa delle analogie con lamivudina ed emtricitabina, un componente di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
NNRTI/Efavirenz	Interazione non studiata.	Poiché l'uso di due NNRTI non si è dimostrato vantaggioso in termini di efficacia e di sicurezza, la co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e un altro NNRTI non è raccomandata.
Didanosina/Tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	La co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata.
Didanosina/Efavirenz	Interazione non studiata.	L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.
Antivirali per l'epatite C		

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (induzione di CYP3A4 o P-gp – effetto su elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (induzione di CYP3A4 o P-gp – effetto su grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con elbasvir/grazoprevir è controindicata poiché può portare a perdita della risposta virologica a elbasvir/grazoprevir. Questa perdita è dovuta alla riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir/grazoprevir causata dall'induzione di CYP3A4 o P-gp. Per maggiori informazioni fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di elbasvir/grazoprevir.</p>
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<p><i>Effetto atteso:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	<p>La somministrazione concomitante di glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz, un componente di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di glecaprevir e pibrentasvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico. La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata. Per ulteriori informazioni leggere le informazioni di prescrizione di glecaprevir/pibrentasvir.</p>

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41-↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41-↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43-↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77-↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56-↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137-↑ 197)</p>	<p>Non è raccomandato nessun adattamento della dose. La maggiore esposizione a tenofovir potrebbe intensificare le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, inclusi i disturbi renali. La funzionalità renale deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafo 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14-↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61-↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57-↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64-↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68-↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53-↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100-↑ 143)</p>	<p>Si prevede che la somministrazione concomitante di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir riduca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e voxilaprevir. La co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir. Atteso: Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40-↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30-↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8-↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Antibiotici		
Clarithromicina/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Clarithromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30-↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15-↓ 35) Clarithromicina 14-idrossimetabolita: AUC: ↑ 34% (↑ 18-↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32-↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3-↑ 19) (induzione del CYP3A4) Si è sviluppata eruzione cutanea nel 46% dei volontari non infetti trattati con efavirenz e clarithromicina.	La significatività clinica di queste variazioni delle livelli plasmatici della clarithromicina non è nota. Possono essere prese in considerazione alternative alla clarithromicina (ad es. azitromicina). Altri antibiotici macrolidici, come eritromicina, non sono stati studiati in associazione a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Clarithromicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Clarithromicina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antimicobatterici		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Rifabutina:</p> <p>AUC: ↓ 38% (↓ 28-↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15-↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31-↓ 56)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24-↑ 1) (induzione del CYP3A4)</p>	
Rifabutina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	<p>La dose giornaliera di rifabutina deve essere aumentata del 50% quando la si somministra con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Considerare il raddoppio della dose di rifabutina nei regimi in cui rifabutina è somministrata 2 o 3 volte alla settimana in associazione a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. L'effetto clinico di questo adattamento della dose non è stato valutato adeguatamente. Per l'adattamento della dose si deve tenere conto della tollerabilità e della risposta virologica individuali (vedere paragrafo 5.2).</p>
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Rifampicina/Efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓ 26% (↓ 15-↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11-↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15-↓ 46) (induzione del CYP3A4 e del CYP2B6)</p>	<p>Quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è assunto con rifampicina in pazienti di peso pari o superiore a 50 kg, ulteriori 200 mg/die (800 mg totali) di efavirenz possono determinare un'esposizione simile alla dose giornaliera di efavirenz di 600 mg assunta senza rifampicina. L'effetto clinico di questo adattamento della dose non è stato valutato adeguatamente. Per l'adattamento della dose si deve tenere conto dell'individuale tollerabilità e risposta virologica (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato nessun adattamento della dose di rifampicina quando somministrata con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.</p>
Rifampicina/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	<p>Rifampicina:</p> <p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Rifampicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antimicotici		
Itraconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itraconazolo: AUC: ↓ 39% (↓ 21-↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20-↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27-↓ 58) (riduzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4) Idrossitraconazolo: AUC: ↓ 37% (↓ 14-↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12-↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18-↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Poiché non è possibile formulare una raccomandazione posologica per itraconazolo quando usato con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, deve essere preso in considerazione un trattamento antimicotico alternativo.
Itraconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Itraconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Posaconazolo/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazolo: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induzione di UDP-G)	L'uso concomitante di posaconazolo ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere evitata a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio.
Posaconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Posaconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Voriconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Voriconazolo: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (inibizione competitiva del metabolismo ossidativo) La co-somministrazione di dosi standard di efavirenz e voriconazolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).	Dal momento che efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è un prodotto di associazione a dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata; pertanto, voriconazolo ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non devono essere co-somministrati.
Voriconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Voriconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antimalarici		
Artemetere/Lumefantrina/Efavirenz (20/120 mg compressa, 6 dosi di 4 compresse ciascuna nell'arco di 3 giorni/600 mg q.d.)	Artemetere: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Diidroartemisinina (metabolita attivo): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induzione del CYP3A4)	Poiché la riduzione delle concentrazioni di artemetere, diidroartemisinina o lumefantrina può causare una diminuzione dell'efficacia antimalarica, si raccomanda di prestare cautela quando si co-somministrano efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e artemetere/lumefantrina compresse.
Artemetere/Lumefantrina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Artemetere/Lumefantrina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Atovaquone e Proguanile cloridrato/Efavirenz (250/100 mg dose singola/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62-↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20-↓ 61) Proguanile: AUC: ↓ 43% (↓ 7-↓ 65) C _{max} : ↔	Quando possibile, la somministrazione concomitante di atovaquone/proguanile ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere evitata.
Atovaquone e Proguanile cloridrato/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atovaquone e Proguanile cloridrato/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20-↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15-↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24-↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32-↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15-↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41-↓ 53)</p> <p>(riduzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; riduzione delle concentrazioni di efavirenz: induzione del CYP3A4 e del CYP2B6)</p> <p>La co-somministrazione di dosi più elevate di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.</p>	<p>Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche per l'uso di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con carbamazepina. Deve essere preso in considerazione un anticonvulsivo alternativo. Devono essere monitorate periodicamente le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina.</p>
Carbamazepina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Fenitoina, Fenobarbital e altri anticonvulsivanti che sono substrati degli isozimi del CYP	Interazione non studiata con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Esiste la possibilità di una riduzione o di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, fenobarbital e altri anticonvulsivi che sono substrati degli isozimi del CYP se somministrati con efavirenz.	Quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è co-somministrato con un anticonvulsivo che è un substrato degli isozimi del CYP, è necessario il monitoraggio periodico delle concentrazioni dell'anticonvulsivo.
Acido valproico/Efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Nessun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di efavirenz. Dati limitati suggeriscono che non vi è nessun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica dell'acido valproico.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e acido valproico possono essere co-somministrati senza adattamento della dose. I pazienti devono essere monitorati per il controllo delle crisi convulsive.
Acido valproico/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Acido valproico/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interazione non studiata. Non si prevedono interazioni clinicamente significative poiché vigabatrin e gabapentin sono esclusivamente eliminati inalterati nelle urine ed è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione di efavirenz.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e vigabatrin o gabapentin possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Vigabatrin/Emtricitabina Gabapentin/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
ANTICOAGULANTI		
Warfarin/Efavirenz Acenocumarolo/Efavirenz	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche e gli effetti di warfarin o acenocumarolo sono potenzialmente aumentati o ridotti da efavirenz.	Potrebbe essere necessario un adattamento della dose di warfarin o acenocumarolo quando vengono co-somministrati con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
ANTIDEPRESSIVI		
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27-↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15-↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31-↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6-↑ 16) C _{min} : ↔ (induzione del CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, gli aumenti della dose di sertralina devono essere guidati dalla risposta clinica.
Sertralina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Sertralina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Paroxetina/Efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e paroxetina possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Paroxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Fluoxetina/Efavirenz	Interazione non studiata. Poiché la fluoxetina ha un profilo metabolico simile a quello della paroxetina, ovvero un forte effetto inibitorio del CYP2D6, ci si può attendere un'assenza di interazione simile per la fluoxetina.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e fluoxetina possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Fluoxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina		
Bupropione/efavirenz [150 mg dose singola (rilascio prolungato)/600 mg q.d.]	Bupropione: AUC: ↓ 55% (↓ 48-↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21-↓ 47) Idrossibupropione: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20-↑ 80) (induzione del CYP2B6)	Gli aumenti della dose di bupropione devono essere guidati dalla risposta clinica, ma non deve essere superata la dose massima raccomandata di bupropione. Non è necessario nessun adattamento della dose per efavirenz.
Bupropione/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Bupropione/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
AGENTI CARDIOVASCOLARI		
Calcio-antagonisti		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55-↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50-↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44-↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59-↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57-↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44-↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17-↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7-↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17-↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5-↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6-↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1-↑ 26) (induzione del CYP3A4) L'aumento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è considerato clinicamente significativo.	Gli aggiustamenti della dose di diltiazem quando co-somministrato con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devono essere guidati dalla risposta clinica (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Verapamil, Felodipina, Nifedipina e Nicardipina	Interazione non studiata con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Quando efavirenz è co-somministrato con un calcio-antagonista che è un substrato degli enzimi del CYP3A4, esiste la possibilità di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista.	Gli aggiustamenti della dose di calcio-antagonisti quando co-somministrati con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devono essere guidati dalla risposta clinica (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del calcio-antagonista).

MEDICINALI IPOLIPEMIZZANTI

Inibitori della HMG-CoA reduttasi

Atorvastatina/Efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34-↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1-↓ 26) 2-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13-↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0-↓ 23) 4-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0-↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9-↓ 51) Inibitori della HMG-CoA reduttasi attivi totali: AUC: ↓ 34% (↓ 21-↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2-↓ 26)	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose di atorvastatina quando co-somministrata con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Pravastatina/Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26-↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59-↑ 12)	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose di pravastatina quando co-somministrata con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina).
Pravastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Pravastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Simvastatina/Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62-↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63-↓ 79) Acido di simvastatina: AUC: ↓ 58% (↓ 39-↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32-↓ 58) Inibitori della HMG-CoA reduttasi attivi totali: AUC: ↓ 60% (↓ 52-↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55-↓ 78) (induzione del CYP3A4) La co-somministrazione di efavirenz e atorvastatina, pravastatina o simvastatina non ha determinato effetti sui valori di AUC o C _{max} di efavirenz.	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose di simvastatina quando co-somministrata con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di simvastatina).
Simvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Simvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interazione non studiata. Rosuvastatina viene ampiamente escreta inalterata per via fecale, pertanto non è attesa un'interazione con efavirenz.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e rosuvastatina possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
Orali: Etinilestradiolo+Norgestimate/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14-↓ 25) Norelgestromina (metabolita attivo): AUC: ↓ 64% (↓ 62-↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39-↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79-↓ 85) Levonorgestrel (metabolita attivo): AUC: ↓ 83% (↓ 79-↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77-↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80-↓ 90) (induzione del metabolismo) Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa. La significatività clinica di questi effetti non è nota.	Deve essere utilizzato un metodo affidabile di contraccezione di barriera in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Etinilestradiolo/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimate/Etinilestradiolo/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Iniezione: Depomedrossiprogesterone acetato (DMPA)/Efavirenz (DMPA 150 mg IM dose singola)	In uno studio d'interazione farmacologica di 3 mesi, non si sono osservate differenze significative nei parametri farmacocinetici di MPA tra i soggetti sottoposti a terapia antiretrovirale contenente efavirenz e i soggetti non sottoposti a terapia antiretrovirale. Risultati simili sono stati osservati da altri sperimentatori, sebbene le concentrazioni plasmatiche di MPA fossero più variabili nel secondo studio. In entrambi gli studi, le concentrazioni plasmatiche di progesterone per i soggetti trattati con efavirenz e DMPA sono rimasti bassi, compatibilmente con la soppressione dell'ovulazione.	A causa delle informazioni limitate disponibili, deve essere utilizzato un metodo affidabile di contraccuzione di barriera in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
DMPA/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Impianto: Etonogestrel/Efavirenz	Ci si può attendere una riduzione dell'esposizione a etonogestrel (induzione del CYP3A4). Occasionalmente sono stati segnalati casi post-marketing di insuccesso della contraccuzione con etonogestrel in pazienti esposte a efavirenz.	Deve essere utilizzato un metodo affidabile di contraccuzione di barriera in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
IMMUNOSOPPRESSORI		
Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (ad es. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interazione non studiata. Ci si può attendere una riduzione dell'esposizione all'immunosoppressore (induzione del CYP3A4). Non si prevede che questi immunosoppressori influiscano sull'esposizione a efavirenz.	Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose dell'immunosoppressore. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni degli immunosoppressori per almeno due settimane (fino al raggiungimento di concentrazioni stabili).
Tacrolimus/Emtricitabina/Tenofoviro disoproxil (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviro disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPPIACEI		
Metadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33-↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25-↓ 59) (induzione del CYP3A4) In uno studio su utilizzatori di droghe endovenose infettati da HIV, la co-somministrazione di efavirenz e metadone ha determinato una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone e sintomi da astinenza da oppiacei. La dose di metadone è stata aumentata in media del 22% per alleviare i sintomi da astinenza.	I pazienti trattati in concomitanza con metadone ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devono essere monitorati per individuare i sintomi da astinenza e la loro dose di metadone deve essere aumentata per alleviare tali sintomi.
Metadone/Tenofoviro disoproxil (40-110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Metadone: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadone/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con intervalli di confidenza 90% se disponibili (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Buprenorfina/Naloxone/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.	Nonostante la riduzione dell'esposizione a buprenorfina, nessun paziente ha mostrato sintomi da astinenza. Potrebbe non essere necessario un adattamento della dose di buprenorfina quando viene co-somministrata con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Buprenorfina/Naloxone/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Buprenorfina/Naloxone/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

¹ Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

Studi condotti con altri medicinali

Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando efavirenz è stato somministrato con azitromicina, cetirizina, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudina, antiacidi a base di idrossido di alluminio/magnesio, famotidina o fluconazolo. L'interazione potenziale tra efavirenz e altri antimicotici derivati dell'azolo, come ad es. chetoconazolo, non è stata studiata.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando emtricitabina è stata somministrata con stavudina, zidovudina o famciclovir. Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato somministrato con emtricitabina o ribavirina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile (vedere in basso e paragrafo 5.3)

Le donne in trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devono evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

Durante il trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devono essere sempre utilizzati contraccettivi di barriera in associazione ad altri metodi anticoncezionali (ad es. contraccettivi orali o altri contraccettivi ormonali, vedere paragrafo 4.5). A causa della lunga emivita di efavirenz, si raccomanda l'uso di misure contraccettive adeguate ancora per 12 settimane dopo il termine del trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Gravidanza

Efavirenz: Ci sono stati sette report retrospettivi di casi riferibili a difetti del tubo neurale, incluso il meningocele, tutti in madri esposte a regimi contenenti efavirenz (escluse compresse contenenti qualsiasi associazione a dose fissa di efavirenz) durante il primo trimestre. Sono stati riportati due casi aggiuntivi (1 prospettico e 1 retrospettivo) che includono eventi compatibili con difetti al tubo neurale con l'uso di compresse di associazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Una relazione causale di tali eventi con l'uso di efavirenz non è stata stabilita e il denominatore è sconosciuto. Poiché i difetti del tubo neurale si verificano durante le prime 4 settimane di sviluppo fetale (il momento in cui i tubi neurali si saldano), questo potenziale rischio riguarderebbe donne esposte a efavirenz durante il primo trimestre di gravidanza.

A partire da luglio 2013, il Registro delle gravidanze in corso di trattamento con antiretrovirali (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) ha ricevuto report prospettici di 904 gravidanze con esposizione nel primo trimestre a regimi contenenti efavirenz, che si sono concluse con 766 nati vivi. In un bambino è stato riportato un difetto del tubo neurale e la frequenza e l'andamento degli altri difetti alla nascita sono stati simili a quelli osservati in bambini esposti a regimi non contenenti efavirenz, così come in controlli HIV negativi. L'incidenza di difetti del tubo neurale nella popolazione generale è compresa tra 0,5 e 1 caso per 1.000 nati vivi.

Sono state osservate malformazioni nei feti di scimmie trattate con efavirenz (vedere paragrafo 5.3).

Emtricitabina e tenofovir disoproxil: un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina e tenofovir disoproxil. Gli studi sugli animali condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil non mostrano tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Allattamento

È stato dimostrato che efavirenz, emtricitabina e tenofovir sono escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di efavirenz, emtricitabina e tenofovir su neonati/lattanti. Il rischio per i lattanti non può essere escluso, pertanto efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono stati riportati episodi di capogiro durante il trattamento con efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Efavirenz può anche causare ridotta capacità di concentrazione e/o sonnolenza. Se avvertono questi sintomi, i pazienti devono evitare attività potenzialmente pericolose come la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

L'associazione di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil è stata studiata in 460 pazienti con la compressa di associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (studio AI266073) oppure con i singoli componenti (studio GS-01-934). Le reazioni avverse sono state generalmente analoghe alle reazioni osservate in studi precedenti sui componenti singoli. Le reazioni più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate a

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei pazienti trattati per un massimo di 48 settimane nello studio AI266073 sono state disturbi psichiatrici (16%), patologie del sistema nervoso (13%) e patologie gastrointestinali (7%).

Sono state riportate: reazioni cutanee severe come la sindrome di Stevens-Johnson e l'eritema multiforme; reazioni avverse neuropsichiatriche (come depressione severa, decesso per suicidio, comportamento simil-psicotico, crisi convulsive); eventi epatici severi; casi di pancreatite e acidosi lattica (talvolta fatali).

Sono anche stati riportati, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale e tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta hanno indotto alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Nei pazienti che assumono efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è raccomandato il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti co-infetti da HIV e HBV, l'interruzione della terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil può essere associata a severe esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil contemporaneamente all'assunzione di cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e comportare un aumento nella frequenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nello studio clinico e nell'esperienza post-marketing con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e con i singoli componenti di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nella terapia di associazione antiretrovirale sono di seguito riportate nella Tabella 2, in base alla classificazione per sistemi e organi, alla frequenza e al(i) componente(i) di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil al(i) quale(i) si attribuiscono le reazioni avverse. All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Reazioni avverse associate all'uso di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil:

Le reazioni avverse emerse dal trattamento e considerate possibilmente o probabilmente correlate a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil riportate nello studio AI266073 (per 48 settimane; n = 203), che non sono state associate a uno dei componenti singoli di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, comprendono:

Comune: – anoressia

Non comune: – bocca secca
– linguaggio incoerente
– appetito aumentato
– libido diminuita
– mialgia

Tabella 2: Reazioni avverse associate a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil elencate in base al(i) componente(i) di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil al(i) quale(i) si attribuiscono le reazioni avverse

	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>			
Comune		neutropenia	
Non comune		anemia ¹	

	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>			
Comune		reazione allergica	
Non comune	ipersensibilità		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>			
Molto comune			ipofosfatemia ²
Comune	ipertrigliceridemia ³	iperglycemia, ipertrigliceridemia	
Non comune	ipercolesterolemia ³		ipokaliemia ²
Raro			acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>			
Comune	depressione (severa nell'1,6%) ³ , ansia ³ , sogni anormali ³ , insonnia ³	sogni anormali, insonnia	
Non comune	tentato suicidio ³ , idea suicida ³ , psicosi ³ , mania ³ , paranoia ³ , allucinazione ³ , umore euforico ³ , labilità affettiva ³ , stato confusionale ³ , aggressione ³ , catatonìa ³		
Raro	suicidio riuscito ^{3,4} , delirio ^{3,4} , nevrosi ^{3,4}		
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>			
Molto comune		cefalea	capogiro
Comune	disturbi cerebellari della coordinazione e dell'equilibrio ³ , sonnolenza (2,0%) ³ , cefalea (5,7%) ³ , alterazione dell'attenzione (3,6%) ³ , capogiro (8,5%) ³	capogiro	cefalea
Non comune	convulsioni ³ , amnesia ³ , pensiero anormale ³ , atassia ³ , coordinazione anormale ³ , agitazione ³ , tremore		
<i>Patologie dell'occhio:</i>			
Non comune	visione offuscata		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>			
Non comune	tinnito, vertigini		
<i>Patologie vascolari:</i>			
Non comune	rossore		
<i>Patologie gastrointestinali:</i>			
Molto comune		diarrea, nausea	diarrea, vomito, nausea
Comune	diarrea, vomito, dolore addominale, nausea	aumento delle amilasi compresa l'amilasi pancreatica, aumento della lipasi nel siero, vomito, dolore addominale, dispepsia	dolore addominale, distensione dell'addome, flatulenza
Non comune	pancreatite		pancreatite

	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie epatobiliari:</i>			
Comune	aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento della gamma-glutamiltransferasi (GGT)	aumento dell'AST e/o aumento dell'ALT nel siero, iperbilirubinemia	transaminasi aumentate
Non comune	epatite acuta		
Raro	insufficienza epatica ^{3,4}		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>			
Molto comune	eruzione cutanea (moderata-severa, 11,6%, tutti i gradi, 18%) ³		eruzione cutanea
Comune	prurito	eruzione vescicolo-bollosa, eruzione cutanea pustolosa, eruzione maculo-papulosa, eruzione cutanea, prurito, orticaria, alterazione del colore della cute (aumento della pigmentazione) ¹	
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme ³ , eruzione cutanea severa (<1%)	angioedema ⁴	
Raro	dermatite fotoallergica		angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>			
Molto comune		creatinchinasi elevata	
Comune			densità minerale ossea ridotta
Non comune			rabdomiolisi ² , debolezza muscolare ²
Raro			osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture) ^{2,4} , miopatia ²

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil			
	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie renali e urinarie:</i>			
Non comune			creatinina aumentata, proteinuria, tubulopatia renale prossimale inclusa sindrome di Fanconi
Raro			insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa la nefrite interstiziale acuta) ⁴ , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>			
Non comune	ginecomastia		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>			
Molto comune			astenia
Comune	affaticamento	dolore, astenia	

¹ Nei pazienti pediatrici si è osservata comunemente anemia e molto comunemente alterazione del colore della cute (aumento della pigmentazione) quando trattati con emtricitabina.

² Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata causalmente associata a tenofovir disoproxil.

³ Per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8 Descrizione di alcune reazioni avverse.

⁴ Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing per efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti trattati con efavirenz in studi clinici (n = 3.969) oppure esposti a emtricitabina durante gli studi clinici randomizzati controllati (n = 1.563) o esposti a tenofovir disoproxil durante gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7.319).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Eruzione cutanea: negli studi clinici condotti con efavirenz, le eruzioni cutanee sono state, in genere, eruzioni cutanee maculopapulari da lievi a moderate insorte nelle prime due settimane di terapia con efavirenz. Nella maggior parte dei pazienti, l'eruzione cutanea si è risolta entro un mese senza interrompere la terapia. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil può essere somministrato nuovamente ai pazienti che abbiano interrotto la terapia a causa dell'eruzione cutanea. Si consiglia l'uso di appropriati antistaminici e/o corticosteroidi quando si riprende la terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Sintomi psichiatrici: i pazienti con una storia di malattie psichiatriche sembrano essere a rischio maggiore di gravi reazioni avverse a livello psichiatrico, riportate nella colonna di efavirenz della Tabella 2.

Sintomi a carico del sistema nervoso: i sintomi a carico del sistema nervoso sono comuni con efavirenz, uno dei componenti di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. In studi clinici controllati su efavirenz, il 19% dei pazienti ha accusato sintomi a carico del sistema nervoso di intensità da moderata a severa (severi 2%) e il 2% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di tali sintomi. I sintomi insorgono di solito nel primo o nei primi due giorni di terapia con efavirenz e in genere terminano dopo le prime 2-4 settimane. Si possono manifestare più di frequente quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil viene assunto durante i pasti, possibilmente a causa degli aumentati livelli plasmatici di efavirenz (vedere paragrafo 5.2). L'assunzione della dose al momento di coricarsi sembra migliorare la tollerabilità di questi sintomi (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica con efavirenz: i casi di insufficienza epatica, comprendenti quelli in pazienti senza malattia epatica preesistente o altri fattori di rischio evidenti segnalati nell'esperienza post-marketing, talvolta sono stati caratterizzati da un decorso fulminante, in alcuni casi con progressione al trapianto o al decesso.

Compromissione renale: poiché efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil può causare danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Sintesi del profilo di sicurezza). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di compromissione renale (come i pazienti con fattori di rischio renali al basale, malattia da HIV in stato avanzato o i pazienti che assumono contemporaneamente medicinali nefrotossici) è più probabile che il ripristino della funzionalità renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

Acidosi lattica: Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in associazione a altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica severa (CPT, Classe C) (vedere paragrafo 4.3), o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica severa durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

Parametri metabolici: durante la terapia antiretrovirale, il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di sicurezza sufficienti per i bambini di età inferiore ai 18 anni. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Altre popolazioni speciali

Anziani: efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stato studiato nei pazienti di età superiore ai 65 anni. È più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione epatica o renale ridotta, pertanto efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione renale: dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzionalità renale nei pazienti con compromissione renale lieve trattati con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Pazienti co-infetti da HIV/HBV o HCV: nello studio GS-01-934 solo un numero limitato di pazienti era co-infetto da HBV (n = 13) o HCV (n = 26). Il profilo delle reazioni avverse di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti co-infetti da HIV/HBV o HIV/HCV è simile a quello osservato in pazienti infetti da HIV senza co-infezione. Tuttavia, come prevedibile in questa popolazione di pazienti, gli aumenti di AST e ALT si sono verificati più di frequente che nella popolazione generale infetta da HIV.

Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento: nei pazienti affetti da HIV co-infetti da HBV, possono comparire evidenze cliniche e di laboratorio di epatite dopo interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Alcuni pazienti che hanno ingerito accidentalmente 600 mg di efavirenz due volte al giorno hanno riportato un aumento dei sintomi a carico del sistema nervoso. Un paziente ha riportato contrazioni muscolari involontarie.

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia standard di supporto.

La somministrazione di carbone attivo può essere adottata per promuovere l'eliminazione dell'efavirenz non assorbito. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio con efavirenz. Poiché efavirenz è altamente legato alle proteine, è assai improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di medicinale dal sangue.

Fino al 30% della dose di emtricitabina e approssimativamente fino al 10% della dose di tenofovir possono essere eliminati per emodialisi. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR06.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Efavirenz è un NNRTI dell'HIV-1. Efavirenz è un inibitore non competitivo della transcrittasi inversa (RT) dell'HIV-1 e non inibisce significativamente né la RT del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 2 (HIV-2) né le polimerasi cellulari dell'acido deossiribonucleico (DNA) (α , β , γ e δ). Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil viene convertito *in vivo* nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato.

Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia emtricitabina che tenofovir possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la transcrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA.

Sia emtricitabina trifosfato che tenofovir difosfato sono deboli inibitori delle DNA polimerasi dei mammiferi e non è stata evidenziata tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di efavirenz sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio sul QT in aperto, in crossover articolato in singola sequenza di 3-periodi con 3 trattamenti, controllato con placebo, con controllo positivo, su 58 soggetti sani con polimorfismi del CYP2B6 noti. La C_{max} media di efavirenz in soggetti con genotipo CYP2B6 *6/*6 in seguito alla somministrazione della dose giornaliera di 600 mg per 14 giorni era di 2,25 volte la C_{max} media osservata in soggetti con genotipo CYP2B6 *1/*1. È stata osservata una correlazione positiva tra la concentrazione di efavirenz e il prolungamento del QTc. Sulla base della correlazione concentrazione-QTc, il prolungamento medio del QTc e il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% sono di 8,7 ms e 11,3 ms in soggetti con genotipo CYP2B6 *6/*6 in seguito alla somministrazione della dose giornaliera di 600 mg per 14 giorni (vedere paragrafo 4.5).

Attività antivirale *in vitro*

Efavirenz ha dimostrato attività antivirale nei confronti della maggior parte degli isolati non di gruppo B (sottotipi A, AE, AG, C, D, F, G, J e N), ma ha avuto un'attività antivirale ridotta nei confronti dei virus del gruppo O. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale nei confronti dei gruppi HIV-1 A, B, C, D, E, F e G. Tenofovir ha mostrato attività antivirale nei confronti dei gruppi HIV-1 A, B, C, D, E, F, G e O. Sia emtricitabina che tenofovir hanno mostrato un'attività ceppo specifica nei confronti di HIV-2 e attività antivirale nei confronti di HBV.

Negli studi di associazione condotti per valutare l'attività antivirale *in vitro* delle associazioni di efavirenz ed emtricitabina, oppure di efavirenz e tenofovir o di emtricitabina e tenofovir, è stata osservata un'attività antivirale additiva o sinergica.

Resistenza

La resistenza a efavirenz può essere selezionata *in vitro* ed è il risultato di sostituzioni singole o multiple di aminoacidi nella RT di HIV-1, comprendenti L100I, V108I, V179D e Y181C. Durante gli studi clinici con efavirenz, K103N è stata la sostituzione osservata più frequentemente nell'RT di isolati virali in pazienti che mostravano un rimbalzo della carica virale. Sono state anche osservate le sostituzioni nelle posizioni 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 dell'RT, con frequenza minore e spesso solo in associazione a K103N. I profili di resistenza crociata per efavirenz, nevirapina e delavirdina *in vitro* hanno dimostrato che la sostituzione K103N conferisce una perdita di sensibilità a tutti e tre gli NNRTI.

La potenziale resistenza crociata tra efavirenz e NRTI è scarsa, a causa dei diversi siti di legame presenti sul target e del diverso meccanismo di azione. La potenziale resistenza crociata tra efavirenz e PI è scarsa, a causa dei diversi obiettivi enzimatici coinvolti.

In vitro e in alcuni pazienti infetti da HIV-1 è stata osservata resistenza a emtricitabina o tenofovir a causa di una sostituzione M184V o M184I dell'RT con emtricitabina o della sostituzione K65R dell'RT con tenofovir disoproxil. I virus resistenti a emtricitabina con mutazione M184V/I hanno presentato resistenza crociata a lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità a didanosina, stavudina, tenofovir disoproxil e zidovudina. La mutazione K65R può essere anche selezionata da abacavir o didanosina e risulta in una ridotta suscettibilità a questi agenti più lamivudina, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti con HIV-1 che presentano la mutazione K65R. Entrambe le mutazioni K65R e M184V/I sono completamente sensibili a efavirenz. Inoltre, con tenofovir è stata selezionata una sostituzione K70E nell'RT di HIV-1, che determina una suscettibilità leggermente ridotta ad abacavir, emtricitabina, lamivudina e tenofovir disoproxil.

I pazienti infetti da HIV-1 che presentano 3 o più mutazioni associate ad analoghi della timidina (TAM), che includono una sostituzione M41L o L210W dell'RT, hanno mostrato una suscettibilità ridotta a tenofovir disoproxil.

*Resistenza *in vivo* (pazienti non pretrattati con antiretrovirali):* in uno studio clinico, randomizzato, in aperto della durata di 144 settimane (GS-01-934) in pazienti non pretrattati con antiretrovirali, ove

efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil sono stati utilizzati nelle formulazioni singole (o, dalla 96^a alla 144^a settimana, come efavirenz e l'associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil), l'analisi genotipica è stata effettuata su isolati di HIV-1 plasmatico provenienti da tutti pazienti con HIV RNA confermato >400 copie/ml alla 144^a settimana o all'interruzione prematura del trattamento (vedere paragrafo *Esperienza clinica*). Alla 144^a settimana:

- La mutazione M184V/I si è sviluppata in 2 su 19 (10,5%) dei ceppi isolati analizzati in pazienti del gruppo efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil e in 10 su 29 (34,5%) ceppi isolati analizzati nel gruppo efavirenz + lamivudina/zidovudina (valore p <0,05, test esatto di Fisher di confronto del gruppo emtricitabina + tenofovir disoproxil con il gruppo lamivudina/zidovudina tra tutti i pazienti).
- Nessuno dei virus analizzati conteneva la mutazione K65R o K70E.
- La resistenza genotipica a efavirenz, principalmente la mutazione K103N, si è sviluppata nel virus di 13 su 19 (68%) dei pazienti nel gruppo efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil e nel virus di 21 su 29 (72%) dei pazienti nel gruppo efavirenz + lamivudina/zidovudina. Una sintesi dello sviluppo delle mutazioni resistenti è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3: Sviluppo di resistenza nello studio GS-01-934 fino alla 144^a settimana

	Efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil (N = 244)		Efavirenz + lamivudina/zidovudina (N = 243)	
Analisi della resistenza alla 144 ^a settimana		19		31
Genotipi nel corso della terapia	19	(100%)	29	(100%)
Resistenza a efavirenz ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM ²	0		2	(7%)

* valore p <0,05, test esatto di Fisher, per confrontare il gruppo efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil con il gruppo efavirenz + lamivudina/zidovudina in tutti i pazienti.

¹ Altre mutazioni associate alla resistenza a efavirenz includono A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) e M230L (n = 1).

² Le mutazioni associate ad analoghi della timidina includono D67N (n = 1) e K70R (n = 1).

Nella fase di estensione in aperto dello studio GS-01-934, in cui i pazienti hanno assunto efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, sono stati osservati 3 casi aggiuntivi di resistenza. Tutti e 3 i pazienti hanno ricevuto un'associazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina ed efavirenz per 144 settimane e sono quindi passati a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Due pazienti con rebound viologico confermato hanno sviluppato sostituzioni associate alla resistenza a efavirenz (NNRTI), tra cui le sostituzioni K103N, V106V/I/M e Y188Y/C della transcrittasi inversa alla settimana 240 (96 settimane di trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil) e alla settimana 204 (60 settimane di trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil). Un terzo paziente, al momento dell'ingresso nella fase successiva dello studio con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, presentava sostituzioni preesistenti associate alla resistenza ad efavirenz (NNRTI) e la sostituzione M184V della transcrittasi inversa associata alla resistenza a emtricitabina; alla settimana 180 (36 settimane di trattamento con

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil) ha presentato una risposta virologica subottimale e ha sviluppato le sostituzioni K65K/R, S68N e K70K/E associate alla resistenza agli NRTI.

Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei componenti singoli per ulteriori informazioni sulla resistenza *in vivo* a questi medicinali.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico (GS-01-934) randomizzato, in aperto, della durata di 144 settimane, i pazienti con infezione da HIV-1, non pretrattati con antiretrovirali, hanno ricevuto un regime con una somministrazione giornaliera di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, oppure un'associazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questo medicinale). Ai pazienti che avevano completato le 144 settimane di trattamento in un braccio qualsiasi dello studio GS-01-934, è stata offerta l'opportunità di partecipare a una fase di estensione in aperto dello studio con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil assunto a stomaco vuoto. Sono disponibili dati di 286 pazienti passati al trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil: 160 avevano ricevuto in precedenza efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil e 126 avevano ricevuto in precedenza lamivudina/zidovudina ed efavirenz. I pazienti di entrambi i gruppi iniziali di trattamento, che hanno ricevuto efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nella fase di estensione in aperto dello studio, hanno conservato tassi elevati di soppressione viologica. Dopo 96 settimane di trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, nell'82% dei pazienti le concentrazioni plasmatiche di HIV-1 RNA si sono mantenute <50 copie/ml e nell'85% dei pazienti <400 copie/ml (analisi per intenzione al trattamento (ITT), assente = fallimento).

Lo studio AI266073 è stato uno studio clinico, randomizzato, in aperto, della durata di 48 settimane, nel quale si è confrontata l'efficacia di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con una terapia antiretrovirale costituita da almeno due inibitori nucleosidici o nucleotidici della transcrittasi inversa (NRTI) e un inibitore delle proteasi o un inibitore non nucleosidico della transcrittasi inversa in pazienti con infezione da HIV; comunque non un regime contenente tutti i componenti di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è stato somministrato a stomaco vuoto (vedere paragrafo 4.2). I pazienti non avevano mai sperimentato fallimenti viologici con terapie antiretrovirali precedenti, non erano portatori di mutazioni note dell'HIV-1 conferenti resistenza ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e presentavano soppressione viologica da almeno tre mesi al basale. I pazienti sono passati al trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N = 203) oppure hanno continuato il regime antiretrovirale iniziale (N = 97). I dati a 48 settimane hanno mostrato che, nei pazienti randomizzati al passaggio a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, sono stati mantenuti alti livelli di soppressione viologica, paragonabili al regime iniziale (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Dati di efficacia a 48 settimane ottenuti con lo studio AI266073, nel quale efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti con soppressione viologica in terapia antiretrovirale di associazione

Endpoint	Gruppo di trattamento		Differenza tra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e il regime di trattamento iniziale (IC 95%)
	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N = 203) n/N (%)	Continuazione del regime di trattamento iniziale (N = 97) n/N (%)	
pazienti con HIV-1 RNA <50 copie/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7%, 25,6%)
M = esclusi	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3%, 6,7%)
M = fallimento	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0%, 9,3%)

	Gruppo di trattamento		
Endpoint	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N = 203) n/N (%)	Continuazione del regime di trattamento iniziale (N = 97) n/N (%)	Differenza tra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e il regime di trattamento iniziale (IC 95%)
Metodologia LOCF modificata	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3%, 2,7%)
pazienti con HIV-1 RNA <200 copie/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2%, 2,2%)
M = esclusi	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4%, 4,2%)
M = fallimento	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6%, 7,9%)

PVR (KM): risposta viologica pura determinata con il metodo di Kaplan Meier (KM)

M: dati mancanti

Metodologia LOCF modificata: analisi a posteriori dove i pazienti con fallimento viologico o che hanno interrotto la terapia per eventi avversi sono stati considerati come fallimenti; per gli altri pazienti ritirati è stato applicato il metodo LOCF (last observation carried forward)

Quando i due strati sono stati analizzati separatamente, le percentuali di risposta nello strato con precedente trattamento con PI sono state numericamente inferiori per i pazienti passati a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (rispettivamente 92,4% verso 94,0% per la PVR [analisi di sensibilità] con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e nei pazienti SBR [continuazione del regime iniziale]; una differenza [IC 95%] di -1,6% [-10,0%, 6,7%]). Nello strato NNRTI-precedente, le percentuali di risposta sono state rispettivamente 98,9% verso 97,4% con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e nei pazienti SBR; una differenza (IC 95%) di 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Una simile tendenza è stata osservata in un'analisi dei sottogruppi su pazienti con esperienza di trattamento da uno studio di coorte retrospettivo, con HIV-1 RNA <75 copie/ml al basale (dati raccolti in 20 mesi, vedere Tabella 5).

Tabella 5: Mantenimento della risposta viologica pura (Kaplan Meier % [errore standard] [IC 95%]) a seconda del tipo di regime antiretrovirale precedente alla 48^a settimana per pazienti con esperienza di trattamento, con HIV-1 RNA <75 copie/ml al basale e che sono passati alla terapia con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (banca dati pazienti del Kaiser Permanente)

Componenti di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil precedente (N = 299)	Regime precedente contenente NNRTI (N = 104)	Regime precedente contenente PI (N = 34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati.

Non esistono esperienze cliniche con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti che presentino fallimento viologico nel trattamento antiretrovirale di prima linea o nel trattamento in associazione ad altri antiretrovirali.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

La limitata esperienza clinica in pazienti co-infetti da HIV e HBV suggerisce che il trattamento con emtricitabina o tenofovir disoproxil nella terapia antiretrovirale di associazione per controllare l'infezione da HIV provoca anche una riduzione di HBV DNA (riduzioni rispettivamente di 3 log₁₀ volte o da 4 a 5 log₁₀ volte) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per determinare la farmacocinetica di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con infezione da HIV sono state usate le forme farmaceutiche distinte di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil somministrate separatamente. La bioequivalenza di una compressa rivestita con film di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con una compressa rivestita con film di efavirenz 600 mg più una capsula rigida di emtricitabina 200 mg e una compressa rivestita con film di tenofovir disoproxil 245 mg (equivalente a 300 mg di tenofovir disoproxil) somministrate contemporaneamente è stata valutata dopo la somministrazione in dose singola in soggetti sani a digiuno nello studio GS-US-177-0105 (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Riassunto dei dati di farmacocinetica dello studio GS-US-177-0105

Parametri	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabina (n = 45)			Tenofovir disoproxil (n = 45)		
	Test	Riferimento	GMR (%) (IC 90%)	Test	Riferimento	GMR (%) (IC 90%)	Test	Riferimento	GMR (%) (IC 90%)
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948 ,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314 ,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_½ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: compressa singola di associazione a dose fissa assunta a digiuno.

Riferimento: dose singola di una compressa da 600 mg di efavirenz, una capsula da 200 mg di emtricitabina e una compressa da 300 mg di tenofovir disoproxil, assunte a digiuno.

I valori del test e del riferimento sono valori medi (% coefficiente di variazione).

GMR = rapporto medio geometrico dei minimi quadrati, IC = intervallo di confidenza

Assorbimento

In pazienti con infezione da HIV, le concentrazioni plasmatiche massime di efavirenz sono state raggiunte entro 5 ore e le concentrazioni di steady-state sono state raggiunte in 6-7 giorni. In 35 pazienti trattati con efavirenz 600 mg una volta al giorno, la concentrazione massima (C_{max}) di steady-state è stata di $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) (media \pm deviazione standard [DS] [coefficiente di variazione (%CV)]), la C_{min} allo steady-state è stata di $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%) e l'AUC è stata di $184 \pm 73 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ (40%).

Emtricitabina viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima si osserva 1-2 ore dopo la dose. A seguito della somministrazione orale di dosi multiple di emtricitabina a 20 pazienti infetti da HIV, la C_{max} di steady-state è stata di $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{ml}$ (media \pm DS) (39% CV), la C_{min} di steady-state è stata di $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g}/\text{ml}$ (80%) e l'AUC è stata di $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (31%) in un intervallo di dosaggio di 24 ore.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti con infusione da HIV-1 a digiuno, le concentrazioni massime di tenofovir sono state raggiunte entro un'ora e i valori C_{max} e AUC (media \pm DS) (% CV) sono stati rispettivamente di 296 ± 90 ng/ml (30%) e di 2.287 ± 685 ng•h/ml (30%). La biodisponibilità orale di tenofovir dal tenofovir disoproxil in pazienti a digiuno è stata approssimativamente del 25%.

Effetti del cibo

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stato studiato in presenza di cibo.

La somministrazione delle capsule di efavirenz con un pasto ricco di grassi ha indotto un aumento dell'AUC e della C_{max} media di efavirenz rispettivamente del 28% e 79% rispetto alla somministrazione a digiuno. In confronto alla somministrazione a digiuno, la somministrazione di tenofovir disoproxil ed emtricitabina in associazione a un pasto ricco di grassi o un pasto leggero ha indotto un aumento dell'AUC media di tenofovir rispettivamente del 43,6% e del 40,5% e della C_{max} rispettivamente del 16% e del 13,5%, senza influire sull'esposizione a emtricitabina.

Si raccomanda la somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, perché il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e la frequenza di comparsa di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Si prevede che l'esposizione a tenofovir (AUC) sia ridotta di circa il 30% dopo somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, rispetto all'esposizione dopo l'assunzione del componente singolo tenofovir disoproxil con un pasto (vedere paragrafo 5.1).

Distribuzione

Efavirenz si lega molto facilmente (>99%) alle proteine del plasma umano, prevalentemente all'albumina.

Il legame *in vitro* di emtricitabina con le proteine del plasma umano è <4% e indipendente dalla concentrazione nel range compreso tra 0,02 e 200 µg/ml. A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di emtricitabina è stato stimato in circa 1,4 l/kg. Dopo la somministrazione orale, emtricitabina è ampiamente distribuita nel corpo. Il rapporto di concentrazione plasma/sangue medio era approssimativamente 1,0 e il rapporto di concentrazione liquido seminale/plasma medio era approssimativamente 4,0.

Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 µg/ml, il legame *in vitro* di tenofovir alle proteine umane del plasma o del siero è stato rispettivamente inferiore a 0,7% e 7,2%. A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di tenofovir è stato stimato in circa 800 ml/kg. Dopo la somministrazione orale, tenofovir è ampiamente distribuito nel corpo.

Biotrasformazione

Studi compiuti sia nell'uomo che *in vitro* usando microsomi di fegato umano hanno dimostrato che efavirenz viene principalmente metabolizzato dal sistema del CYP in metaboliti idrossilati con successiva glucuronidazione degli stessi. Questi metaboliti sono essenzialmente inattivi contro l'HIV-1. Gli studi *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 e il CYP2B6 siano i principali isozimi responsabili per il metabolismo di efavirenz che inibisce gli isozimi 2C9, 2C19 e 3A4 del sistema CYP. Negli studi *in vitro* efavirenz non ha inibito il CYP2E1 e ha inibito il CYP2D6 e il CYP1A2 solo a concentrazioni molto superiori a quelle ottenute clinicamente.

L'esposizione plasmatica a efavirenz può essere aumentata in pazienti omozigoti per la variante genetica G516T dell'isozima CYP2B6. Le implicazioni cliniche di tale associazione non sono note; tuttavia, non può essere esclusa la possibilità di un aumento della frequenza e della severità degli eventi avversi associati a efavirenz.

Si è osservato che efavirenz esercita un'induzione del CYP3A4 e del CYP2B6 e, di conseguenza, anche sul proprio metabolismo, il che può essere clinicamente rilevante in alcuni pazienti. In volontari

non infatti, con dosi multiple di 200-400 mg al giorno per 10 giorni, si è avuto un accumulo inferiore al previsto (inferiore del 22-42%) e una più breve emivita terminale di 40-55 ore (l'emivita di una dose singola è 52-76 ore). Si è anche osservato che efavirenz esercita un'induzione su UGT1A1. Le esposizioni a raltegravir (un substrato di UGT1A1) sono ridotte in presenza di efavirenz (vedere paragrafo 4.5, Tabella 1). Sebbene i dati *in vitro* suggeriscano che efavirenz inibisce il CYP2C9 e il CYP2C19, sono state ricevute segnalazioni contraddittorie di aumenti e riduzioni delle esposizioni ai substrati di questi enzimi quando co-somministrati con efavirenz *in vivo*. L'effetto netto della somministrazione concomitante non è chiaro.

Vi è un limitato metabolismo di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose). Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi del CYP. Né emtricitabina né tenofovir hanno inibito *in vitro* il metabolismo dei medicinali mediato da una delle principali isoforme umane del CYP coinvolte nella biotrasformazione dei medicinali. Inoltre, emtricitabina non ha inibito la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della glucuronidazione.

Eliminazione

Efavirenz ha un'emivita finale relativamente lunga, almeno 52 ore, se somministrato in una dose singola (vedere anche i dati derivati dallo studio di bioequivalenza descritto innanzi), e dalle 40 alle 55 ore in caso di dosi multiple. Il 14-34% circa di una dose di efavirenz radiomarcato è stato recuperato nelle urine, e meno dell'1% è stato escreto nelle urine come efavirenz non modificato.

In seguito alla somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore. Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il 13% della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 ml/min.

In seguito alla somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di tenofovir è risultata di circa 12-18 ore. Tenofovir viene escreto principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo con circa il 70-80% della dose escreta inalterata nelle urine a seguito di somministrazione endovenosa. La clearance apparente di tenofovir si aggira in media attorno a 307 ml/min. La clearance renale è stata valutata in circa 210 ml/min, valore superiore alla velocità di filtrazione glomerulare. Ciò indica che la secrezione tubulare attiva è un elemento importante dell'eliminazione di tenofovir.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con efavirenz, emtricitabina e tenofovir nei pazienti anziani (oltre i 65 anni di età).

Sesso

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è simile negli uomini e nelle donne. Alcuni dati suggeriscono che le donne possono presentare una maggiore esposizione a efavirenz, ma non sembra che la tolleranza di questi pazienti verso efavirenz sia più bassa.

Etnia

Alcuni dati suggeriscono che i pazienti asiatici e quelli provenienti dalle isole del Pacifico potrebbero presentare una maggiore esposizione a efavirenz, ma non sembra che la tolleranza di questi pazienti verso efavirenz sia più bassa.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei neonati e nei bambini al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil dopo la co-somministrazione delle formulazioni separate o come efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stata studiata in pazienti infetti da HIV e con compromissione renale.

I parametri farmacocinetici sono stati determinati in seguito alla somministrazione di una dose singola delle formulazioni separate di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione renale. Il grado di compromissione renale è stato definito in base alla clearance della creatinina al basale (funzionalità renale normale quando clearance della creatinina >80 ml/min; compromissione lieve con clearance della creatinina = 50-79 ml/min; compromissione moderata con clearance della creatinina = 30-49 ml/min e compromissione severa con clearance della creatinina = 10-29 ml/min).

L'esposizione media (% CV) a emtricitabina è aumentata da 12 µg•h/ml (25%) in soggetti con funzionalità renale normale a 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) e 34 µg•h/ml (6%) rispettivamente in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa.

L'esposizione media (% CV) a tenofovir è aumentata da 2.185 ng•h/ml (12%) in pazienti con funzionalità renale normale a 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) e 15.985 ng•h/ml (45%) rispettivamente in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa.

In pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) che richiedono emodialisi, l'esposizione al medicinale tra le dialisi è aumentata sostanzialmente a 53 µg•h/ml (19%) nelle 72 ore per emtricitabina e a 42.857 ng•h/ml (29%) per tenofovir nelle 48 ore.

La farmacocinetica di efavirenz non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, meno dell'1% di una dose di efavirenz viene escreto inalterato nelle urine, per cui l'impatto della compromissione renale sull'esposizione a efavirenz è probabilmente minimo.

La somministrazione di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandata in pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina <50 ml/min). I pazienti con compromissione renale moderata o severa devono modificare l'intervallo di dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil, dal momento che la riduzione della dose non può essere ottenuta con la compressa dell'associazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di efavirenz/emtricitabina/tenofovir non è stata studiata in pazienti infetti da HIV e con compromissione epatica. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere somministrato con cautela a pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato a pazienti affetti da compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata. In uno studio a dosi singole di efavirenz, l'emivita è raddoppiata nell'unico paziente con compromissione epatica severa (Child-Pugh-Turcotte classe C) indicando un potenziale per un grado di accumulo maggiore. Uno studio a dosi multiple di efavirenz non ha evidenziato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di efavirenz in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh-Turcotte classe A) in confronto ai controlli. Non sono stati ottenuti dati sufficienti per stabilire se la compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh-Turcotte classe B o C) influisca sulla farmacocinetica di efavirenz.

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata in pazienti non infetti da HBV con vario grado di insufficienza epatica. In generale, la farmacocinetica di emtricitabina in pazienti infetti da HBV è risultata simile a quella dei soggetti sani e dei pazienti infetti da HIV.

Una dose singola di tenofovir disoproxil 245 mg è stata somministrata a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione CPT. La farmacocinetica

di tenofovir non è risultata sostanzialmente modificata nei soggetti con compromissione epatica; ciò suggerisce che non è necessario un adattamento della dose di tenofovir disoproxil in questi soggetti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Efavirenz: gli studi preclinici di sicurezza farmacologica su efavirenz non rivelano rischi particolari per l'uomo. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, è stata osservata iperplasia biliare nel fegato di scimmie Cynomolgus trattate con efavirenz per periodi ≥ 1 anno con dosaggi che portavano a valori medi di AUC di circa due volte superiori a quelli ottenuti nell'uomo con la dose raccomandata. L'iperplasia biliare è regredita con l'interruzione della somministrazione del medicinale. Si è osservata fibrosi biliare nei ratti. Sono state osservate convulsioni non ripetitive in alcune scimmie trattate con efavirenz per periodi ≥ 1 anno con dosaggi che hanno determinato valori plasmatici di AUC da 4 a 13 volte maggiori rispetto a quelli ottenuti nell'uomo con la dose raccomandata.

Efavirenz non è risultato mutagено o clastogeno nelle analisi convenzionali di genotossicità. Gli studi di carcinogenesi hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori epatici e polmonari nei topi di sesso femminile, ma non in quelli di sesso maschile. Il meccanismo di formazione del tumore e la potenziale rilevanza per l'uomo non sono noti. Studi di carcinogenesi in topi di sesso maschile e in ratti di sesso maschile e femminile hanno avuto esito negativo.

Gli studi di tossicità della riproduzione hanno mostrato un aumento del riassorbimento fetale nei ratti. Non si sono osservate malformazioni nei feti di ratti e conigli trattati con efavirenz. Tuttavia, si sono osservate malformazioni in 3 dei 20 feti/neonati di scimmie Cynomolgus trattate con dosi di efavirenz che producono concentrazioni plasmatiche di efavirenz simili a quelle osservate nell'uomo. Un feto presentava anencefalia e anoftalmia unilaterale con macroglossia secondaria, un altro microftalmia e un terzo palatoschisis.

Emtricitabina: i dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tenofovir disoproxil: gli studi preclinici di sicurezza farmacologica su tenofovir disoproxil non rivelano rischi particolari per l'uomo. I risultati di studi di tossicità a dosi ripetute effettuati su ratti, cani e scimmie a livelli analoghi o superiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica includono tossicità renale e ossea e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta densità minerale ossea (DMO) (in ratti e cani). In ratti e cani giovani adulti, la tossicità ossea si è verificata a esposizioni ≥ 5 volte l'esposizione dei pazienti pediatrici o adulti; in giovani scimmie infettate, la tossicità ossea si è manifestata a esposizioni molto elevate dopo somministrazione sottocutanea (≥ 40 volte l'esposizione dei pazienti). I risultati degli studi effettuati su ratti e scimmie suggeriscono una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della DMO.

Gli studi di genotossicità hanno fornito risultati positivi nel test *in vitro* sul linfoma di topo, risultati equivoci in uno dei ceppi utilizzati nel test di Ames e risultati debolmente positivi in un test di ricerca di farmaci nelle urine (USD) in epatociti primari di ratto. Tuttavia, è risultato negativo nell'induzione di mutazioni in un test dei micronuclei nel midollo osseo di topo *in vivo*.

Gli studi di carcinogenesi per via orale nei ratti e nei topi hanno evidenziato una bassa incidenza di tumori duodenali a una dose estremamente elevata nei topi. È improbabile che questi tumori siano di rilevanza per l'uomo.

Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, negli studi di tossicità peri e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

Associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil: in studi di genotossicità e in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di un mese sull'associazione di questi due componenti non è stata osservata alcuna esacerbazione degli effetti tossicologici rispetto agli studi condotti con i singoli componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Metabisolfito di sodio (E223)
Lattosio monoidrato
Ossido di ferro rosso (E172)

Rivestimento con film

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Macrogol
Poli(vinil alcool)
Talco
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Flacone da 30 compresse: Usare entro 60 giorni dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene (PP) o tappo a vite in PP a prova di bambino, tampone in alluminio ed essiccante, etichettato "NON INGERIRE".

Confezione: 30, 90 compresse rivestite con film

Multipack: 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30)

Blister in OPA/alu/PE/HDPE/alu contenente 30 e 90 compresse.

Blister divisibile per dose unitaria in OPA/alu/PE/HDPE/alu contenente 30 x 1, 90 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 settembre 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E PRIMARIO
SCATOLA ED ETICHETTA (FLACONE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO
(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metabisolfito di sodio e lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

[Da apporre solo sulla scatola esterna]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

<Flacone da 30 compresse: > Una volta aperto, usare entro 60 giorni.

<solo per la scatola da 30 compresse>

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

[Da apporre solo sulla scatola esterna]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

[Da apporre solo sulla scatola esterna]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DEL MULTIPACK DI FLACONI (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metabisolfito di sodio e lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Multipack: 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Una volta aperto, usare entro 60 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA DEL MULTIPACK DI FLACONI (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metabisolfito di sodio e lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

I componenti di un multipack non possono essere venduti separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta aperto, usare entro 60 giorni.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA (BLISTER)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metabisolfito di sodio e lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

90 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1222/004 30 compresse rivestite con film
EU/1/17/1222/005 90 compresse rivestite con film
EU/1/17/1222/006 30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)
EU/1/17/1222/007 90 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Come prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan e a cosa serve

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan contiene tre principi attivi usati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV):

- Efavirenz è un inibitore non-nucleosidico della transcrittasi inversa (NNRTI)
- Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della transcrittasi inversa (NRTI)
- Tenofovir disoproxil è un inibitore nucleotidico della transcrittasi inversa (NtRTI)

Ognuno di questi principi attivi, noti anche come medicinali antiretroviral, agisce interferendo con la normale attività di un enzima (transcrittasi inversa) che è essenziale perché il virus possa riprodursi.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è un trattamento per l'infezione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni precedentemente trattati con altri medicinali antiretroviral e con infezione da HIV-1 sotto controllo per almeno tre mesi. I pazienti non devono aver manifestato il fallimento di una terapia anti-HIV precedente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

Non prenda Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **se è allergico** a efavirenz, emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **se è affetto da grave malattia del fegato.**
- **se è affetto da una condizione cardiaca, come un segnale elettrico anomalo chiamato prolungamento dell'intervallo QT che la pone a rischio di gravi problemi del ritmo cardiaco (torsioni di punta).**

- se un qualsiasi membro della sua famiglia (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è morto improvvisamente a causa di problemi cardiaci o è nato con problemi cardiaci.
- se il medico le ha detto che lei presenta livelli bassi o elevati di elettroliti come potassio o magnesio nel sangue.
- **se sta attualmente prendendo** uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere anche “Altri medicinali Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan”):
 - **astemizolo o terfenadina** (usati per il trattamento della febbre da fieno o di altre allergie)
 - **bepridil** (usato per il trattamento di malattie del cuore)
 - **cisapride** (usata per il trattamento del bruciore di stomaco)
 - **elbasvir/grazoprevir** (utilizzato per trattare l’epatite C)
 - **alcaloidi della segale cornuta** (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (usati per il trattamento dell’emicrania e della cefalea a grappolo)
 - **midazolam o triazolam** (usati per facilitare il sonno)
 - **pimozide, imipramina, amitriptilina o clomipramina** (usati per il trattamento di determinate condizioni mentali)
 - **erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)** (un preparato a base di erbe contro la depressione e l’ansia)
 - **voriconazolo** (usato per il trattamento delle infezioni da funghi)
 - **flecainide, metoprololo** (usati per il trattamento di un battito cardiaco irregolare)
 - **alcuni antibiotici** (macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo)
 - **antifungini triazolici**
 - **alcuni agenti antimalarici**
 - **metadone** (usato per trattare la dipendenza da oppiacei)

Informi immediatamente il medico se prende uno qualsiasi di questi medicinali. Assumere questi medicinali insieme a Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può provocare effetti indesiderati gravi o potenzialmente fatali, oppure potrebbe impedire a questi medicinali di agire nel modo appropriato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan.

- Questo medicinale non è una cura per l’infezione da HIV. Mentre prende Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all’infezione da HIV.
- Mentre prende Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve rimanere sotto il controllo del medico.
- **Informi il medico:**
 - **se prende altri medicinali** contenenti efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudina o adefovir dipivoxil.
Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non deve essere preso insieme a questi medicinali.
 - **se ha o ha avuto malattie renali** o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni.
Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non è raccomandato in caso di malattie renali da moderate a gravi.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può avere effetti a carico dei reni. Prima di iniziare il trattamento, il medico può prescriverle degli esami del sangue atti a

valutare la funzionalità renale. Il medico può anche prescriverle degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare i reni.

Generalmente Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non viene preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali ed Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la sua funzionalità renale una volta alla settimana.

- **se soffre di un disturbo cardiaco, come un segnale elettrico anomalo chiamato prolungamento dell'intervallo QT.**
- **se in passato ha avuto malattie mentali**, compresa la depressione, o se ha abusato di determinate sostanze o di alcool. Informi immediatamente il medico se si sente depresso, ha idee suicide o strani pensieri (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).
- **se in passato ha avuto crisi convulsive** o se viene trattato con anticonvulsivi come ad es. carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Se prende uno qualsiasi di questi medicinali, il medico dovrà eventualmente controllare il livello del medicinale anticonvulsivo nel sangue, per accertarsi che non vi siano problemi durante il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan. Il medico potrebbe anche darle un anticonvulsivo diverso.
- **se in passato ha avuto problemi al fegato, inclusa l'epatite cronica attiva.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite cronica B o C, trattati con antiretrovirali di associazione, hanno un rischio più alto di complicazioni al fegato gravi e potenzialmente fatali. Il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare accuratamente la funzionalità del fegato o potrebbe prescriverle un altro medicinale. **Se è affetto da grave malattia del fegato, non prenda Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan** (vedere sopra, paragrafo 2, *Non prenda Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan*).

Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei. Tenofovir disoproxil ed emtricitabina, due dei principi attivi di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, possiedono una certa attività verso il virus dell'epatite B, sebbene emtricitabina non sia autorizzata per il trattamento dell'infezione da epatite B. I sintomi dell'epatite possono peggiorare dopo l'interruzione del trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan. Il medico potrebbe richiedere esami del sangue a intervalli regolari per monitorare accuratamente la funzione del fegato (vedere paragrafo 3, *Se interrompe il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan*).

- Indipendentemente da problemi al fegato avuti in passato, il medico può richiedere esami del sangue a intervalli regolari per controllare la funzionalità del fegato.
- **se ha più di 65 anni.** Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con età superiore ai 65 anni. Se lei ha più di 65 anni e le è stato prescritto Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, il medico la monitorerà attentamente.
- **Una volta che inizia a prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, stia attento a:**
 - **segni di capogiro, difficoltà a dormire, sonnolenza, difficoltà a concentrarsi o sogni anormali.** Questi effetti indesiderati possono comparire nei primi 1-2 giorni del trattamento e generalmente scompaiono dopo le prime 2-4 settimane.

- **qualunque segno di eruzione cutanea.** Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può causare eruzioni cutanee. Se nota segni di eruzione cutanea grave, con formazione di vescicole o febbre, non prenda più Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan e informi subito il medico. Se ha sofferto di eruzione cutanea durante il trattamento con un altro NNRTI, è possibile che abbia un rischio maggiore di sviluppare eruzioni cutanee con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan.
- **qualunque segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi, quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

- **Informi il medico se soffre di osteoporosi, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.**
 - **problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, dolori e fastidi (specialmente all'anca, al ginocchio e alle spalle) e difficoltà dei movimenti. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Problemi alle ossa (che si manifestano come dolore ossero persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono manifestarsi anche a seguito di un danno alle cellule dei tubuli renali (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati con tenofovir disoproxil in associazione a un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di fratture future nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Bambini e adolescenti

- **Non somministrare Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan a bambini e adolescenti** di età inferiore ai 18 anni. L'uso di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan nei bambini e negli adolescenti non è stato ancora studiato.

Altri medicinali ed Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

Non deve prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan insieme a determinati medicinali. Questi medicinali sono elencati in *Non prenda Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan*, all'inizio del paragrafo 2. Essi comprendono alcuni medicinali di uso comune e alcuni preparati a base di erbe (compresa l'erba di S. Giovanni), che possono provocare interazioni gravi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Inoltre, Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non deve essere assunto insieme ad altri medicinali che contengano efavirenz (a meno che non sia stato consigliato dal medico), emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i reni. Questi includono ad es.:

- aminoglicosidi, vancomicina (medicinali per infezioni batteriche)
- foscarnet, ganciclovir, cidofoviro (medicinali per infezioni virali)
- amfotericina B, pentamidina (medicinali per infezioni da funghi)
- interleuchina-2 (per trattare il cancro)
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può interagire con altri medicinali, inclusi i preparati a base di erbe come gli estratti di Ginkgo biloba. Di conseguenza, le quantità di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan o degli altri medicinali nel sangue possono risultare alterate. Ciò potrebbe impedire ai medicinali di agire nel modo corretto o potrebbe peggiorare gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico potrebbe dover modificare la dose o controllare i livelli dei medicinali nel sangue. **È importante che informi il medico o il farmacista se prende uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**

- **Medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** l'assunzione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare il livello di didanosina nel sangue e può ridurre la conta di cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, sono stati riportati raramente casi di infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue) che talvolta ha causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattarla con medicinali contenenti tenofovir e didanosina.
- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV:** i seguenti inibitori delle proteasi: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir o ritonavir boosterato, atazanavir o saquinavir. Il medico potrebbe prescriverle un medicinale diverso o modificare la dose dell'inibitore della proteasi. Inoltre informi il medico se sta assumendo maraviroc.
- **Medicinali usati per il trattamento delle infezioni correlate al virus dell'epatite C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicinali ipolipemizzanti (noti anche come statine):** atorvastatina, pravastatina o simvastatina. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può ridurre la quantità di statine nel sangue. Il medico controllerà i suoi livelli di colesterolo e, se necessario, modificherà la dose di statina.
- **Medicinali usati per il trattamento delle convulsioni/crisi convulsive (anticonvulsivanti):** carbamazepina, fenitoina, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può ridurre la quantità di anticonvulsivo nel sangue. La carbamazepina può ridurre la quantità

di efavirenz, uno dei componenti di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, nel sangue. Il medico potrebbe prescriverle un anticonvulsivo diverso.

- **Medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche**, compresa la tubercolosi e l'infezione da *Mycobacterium avium* complex correlata all'AIDS: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Il medico potrebbe dover modificare la dose o prescriverle in alternativa un altro antibiotico. Inoltre, il medico potrebbe prescriverle una dose più alta di efavirenz per il trattamento dell'infezione da HIV.
- **Medicinali usati per il trattamento delle infezioni da funghi (antimicotici)**: itraconazolo o posaconazolo. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può ridurre la quantità di itraconazolo o posaconazolo nel sangue. Il medico potrebbe prendere in considerazione l'eventualità di trattarla con un antimicotico diverso.
- **Medicinali usati per il trattamento della malaria**: atovaquone/proguanil o artemetere/lumefantrina. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può ridurre la quantità di atovaquone/proguanil o artemetere/lumefantrina nel sangue.
- **Praziquantel**, un medicinale usato per il trattamento delle infezioni da vermi parassiti.
- **Contraccettivi ormonali, quali la pillola per il controllo delle nascite, un contraccettivo per iniezione (per esempio, Depo-Provera) o un impianto contraccettivo (per esempio, Implanon)**: deve anche utilizzare un contraccettivo di barriera affidabile (vedere *Gravidanza e allattamento*). Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può ridurre l'attività dei contraccettivi ormonali. Si sono verificati casi di gravidanza in donne che assumevano efavirenz, un componente di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, mentre utilizzavano un impianto contraccettivo, sebbene non sia stato stabilito che la terapia con efavirenz causi l'inefficacia del contraccettivo.
- **Sertralina**, un medicinale usato per il trattamento della depressione, perché il medico potrebbe dover modificare la dose di sertralina.
- **Metamizolo**, un medicinale usato per trattare dolore e febbre.
- **Bupropione**, un medicinale usato per il trattamento della depressione o per smettere di fumare, perché il medico potrebbe dover modificare la dose di bupropione.
- **Diltiazem o medicinali simili (chiamati calcio-antagonisti)**: quando inizia a prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, il medico potrebbe dover modificare la dose di calcio-antagonista.
- **Medicinali utilizzati per prevenire il rigetto da trapianto di organi (detti anche immunosoppressori)** come ciclosporina, sirolimus o tacrolimus. Quando inizierà o interromperà l'assunzione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, il medico dovrà monitorarle attentamente i livelli nel sangue dell'immunosoppressore e potrebbe doverle modificare la dose.
- **Warfarin o acenocumarolo** (medicinali impiegati per ridurre la coagulazione del sangue): il medico potrebbe doverle modificare la dose di warfarin o di acenocumarolo.
- **Estratti di Ginkgo biloba** (un preparato a base di erbe).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne non devono entrare in gravidanza durante il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan e nelle 12 settimane successive al trattamento. Il medico potrebbe decidere di sottoporla a un test di gravidanza per accertarsi che lei non sia in stato di gravidanza prima di cominciare il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan.

Se esiste la possibilità che si instauri una gravidanza durante il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, deve usare un contraccettivo di barriera affidabile (ad es. un preservativo) con altri metodi contraccettivi inclusi quelli orali (pillola) o altri contraccettivi ormonali (ad es. impianto sottocutaneo, iniezione). Efavirenz, uno dei principi attivi di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, può rimanere nel sangue per un certo periodo di tempo dopo la fine del trattamento. Pertanto, deve continuare a usare metodi contraccettivi, come descritto sopra, nelle 12 settimane successive al termine del trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan.

Informi immediatamente il medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza. Se è in gravidanza deve prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan solo se decide, con il consiglio del medico, che è assolutamente necessario.

Sono state osservate malformazioni gravi in animali non nati e nei neonati di donne trattate con efavirenz durante la gravidanza.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Se ha già assunto Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan durante la gravidanza, il medico può richiedere periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti indesiderati.

Non allatti al seno durante il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan. I componenti di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan possono passare nel latte materno e causare gravi danni al bambino.

L'allattamento **non è raccomandato** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può causare capogiro, diminuzione della concentrazione e sonnolenza. Se ne risultasse affatto, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan contiene sodio e lattosio

Questo medicinale contiene 7,5 mg di metabisolfito di sodio per compressa, che raramente può causare gravi reazioni da ipersensibilità e broncospasmo. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio". Ogni compressa contiene inoltre 105,5 mg di lattosio per compressa. Se il medico curante le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

Una compressa al giorno, da assumere per bocca. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere assunto a stomaco vuoto (si intende comunemente 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto), preferibilmente prima di andare a letto. Questo può rendere alcuni effetti indesiderati (ad es. capogiro, sonnolenza) meno fastidiosi. Inghiotta la compressa di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan intera con acqua.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere preso ogni giorno.

Se il medico decide di farle interrompere uno dei componenti di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, le potrebbero essere dati efavirenz, emtricitabina e/o tenofovir disoproxil separatamente o con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.

Se prende più Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan di quanto deve

Se accidentalmente prende troppe compresse di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan, può aumentare il rischio che si manifestino i possibili effetti indesiderati correlati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé la confezione di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

È importante che non dimentichi di prendere alcuna dose di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan.

Se dimentica una dose di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, la prenda il prima possibile e, quindi, prenda la dose successiva all'ora prevista.

Se è quasi ora (meno di 12 ore) per la dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva regolarmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

In caso di vomito (entro 1 ora dopo l'assunzione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan), deve prendere un'altra compressa. Non attenda fino al momento della dose successiva. Non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di 1 ora dopo aver preso Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan.

Se interrompe il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

Non interrompa il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan senza aver contattato prima il medico. L'interruzione di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può compromettere seriamente la risposta a un trattamento futuro. Se il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan viene interrotto, parli con il medico prima di iniziare nuovamente a prendere le compresse di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan. Se dovessero comparire problemi, o se si rende necessario un adattamento della dose, il medico potrebbe decidere di darle i componenti di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan separatamente.

Quando le sue scorte di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan cominciano a scarseggiare, se ne faccia dare ancora dal medico o dal farmacista. Questo è molto importante perché se smette di prendere il medicinale anche per breve tempo, il virus può cominciare a moltiplicarsi e, in questo caso, potrebbe diventare più difficile combatterlo.

Se ha sia un'infezione da HIV che da epatite B, è particolarmente importante che non interrompa il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan senza aver prima contattato il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite dopo aver interrotto

l'assunzione di emtricitabina o tenofovir disoproxil (due dei tre componenti di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan), come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue. Nel caso in cui la terapia con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan venga interrotta, il medico potrebbe raccomandarle di riprendere il trattamento per l'epatite B. Può essere necessario eseguire analisi del sangue per 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento, al fine di controllare la funzionalità del fegato. In alcuni pazienti con malattia del fegato avanzata o cirrosi, non è raccomandato interrompere il trattamento in quanto ciò può portare a un peggioramento dell'epatite che può porre a rischio la vita.

Informi subito il medico di qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare dei sintomi che sono normalmente associati all'infezione da epatite B.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può interessare fino a 1 paziente su 1.000), ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segni di acidosi lattica:
 - respiro frequente e profondo
 - sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea), star male (vomito) e mal di stomaco.

Se pensa di avere l'acidosi lattica, contatti immediatamente il medico.

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- reazione allergica (ipersensibilità) che può provocare gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, vedere paragrafo 2)
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola
- comportamento aggressivo, pensieri suicidi, strani pensieri, paranoia, difficoltà a pensare con chiarezza, disturbi dell'umore, sensazione di vedere o udire cose inesistenti (allucinazioni), tentato suicidio, alterazione della personalità (psicosi), catatonìa (una condizione nella quale il paziente rimane immobile e muto per un certo periodo di tempo).
- dolore addominale (nella zona dello stomaco) causato da infiammazione del pancreas
- dimenticanze, confusione, crisi (crisi convulsive), linguaggio incoerente, tremore (tremolio)
- pelle e occhi gialli, prurito o dolore addominale (nella zona dello stomaco) causato da infiammazione al fegato
- danno ai tubuli renali

Gli effetti psichiatrici indesiderati, oltre a quelli già citati, comprendono delirio (convinzioni erronee), nevrosi. Alcuni pazienti si sono suicidati. Questi problemi tendono a manifestarsi più spesso in coloro che hanno avuto malattie mentali. In tutti i casi, se accusa questi sintomi, avverte immediatamente il medico.

Effetti indesiderati a carico del fegato: se è affetto anche da epatite B, le può accadere di avere un peggioramento dell'epatite dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 3).

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000):

- insufficienza del fegato, che in alcuni casi è stata fatale o ha reso necessario un trapianto di fegato. La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti già affetti da una malattia del fegato, ma qualche caso è stato segnalato in pazienti senza alcuna malattia del fegato preesistente
- infiammazione ai reni, urine abbondanti e sensazione di sete
- dolore alla schiena causato da problemi ai reni, inclusa l'insufficienza renale. Il medico potrebbe sottoporla a esami del sangue per controllare la funzione dei reni.
- rammollimento delle ossa (con dolore alle ossa e talvolta fratture), che può essere una conseguenza del danno alle cellule dei tubuli renali
- fegato grasso

Se crede di avere uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, informi il medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- capogiro, mal di testa, diarrea, sensazione di star male (nausea), star male (vomito)
- eruzioni cutanee (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle) che possono essere una reazione allergica
- sensazione di debolezza

Le analisi possono anche mostrare:

- riduzioni dei livelli di fosfato nel sangue
- aumento dei livelli di creatin chinasi nel sangue, con conseguente dolore e debolezza muscolare

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- reazioni allergiche
- turbe della coordinazione e disturbi dell'equilibrio
- preoccupazione o depressione
- difficoltà nel dormire, sogni anomali, difficoltà di concentrazione, sonnolenza
- dolore, mal di stomaco
- problemi di digestione con malessere dopo i pasti, sensazione di sazietà, eccesso di gas intestinale (flatulenza)
- perdita di appetito
- stanchezza
- prurito
- cambiamento del colore della pelle con insorgenza di chiazze scure, spesso a partire dalle mani e dalla pianta dei piedi
- perdita di massa ossea

Le analisi possono anche mostrare:

- diminuzione della conta dei globuli bianchi (questo può renderla più soggetto a infezione)
- problemi a fegato e pancreas
- aumento degli acidi grassi (trigliceridi), della bilirubina o del glucosio nel sangue

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- cedimento dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare
- anemia (bassa conta dei globuli rossi)
- sensazione di giramento di testa (vertigini), fischio, ronzio o altro rumore persistente all'orecchio
- visione offuscata
- brividi di freddo
- aumento di volume del petto negli uomini
- desiderio sessuale diminuito
- rossore
- bocca secca
- appetito aumentato

Le analisi possono anche mostrare:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- proteine nelle urine
- aumento del colesterolo nel sangue

Cedimento dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e diminuzione del potassio o fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule dei tubuli renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- eruzioni pruriginose della pelle dovute alla luce solare

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flacone da 30 compresse: Annoti la data di apertura del flacone nell'apposito spazio sull'etichetta e/o sulla scatola. Usi entro 60 giorni dalla prima apertura.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

- I principi attivi sono efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Ogni compressa rivestita con film di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).
- Gli altri componenti della compressa rivestita con film sono croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, metabisolfito di sodio (E223), lattosio monoidrato e ossido di ferro rosso (E172).
- Questo medicinale contiene metabisolfito di sodio (E223) e lattosio. Vedere paragrafo 2.
- Gli altri componenti contenuti nel film di rivestimento delle compresse sono ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), macrogol, poli(vinil alcool), talco, biossido di titanio (E171).

Descrizione dell'aspetto di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan sono di colore rosa, a forma di capsula, impresse con la scritta 'M' su un lato e 'TME' sull'altro lato.

Questo medicinale è fornito in flaconi di plastica contenenti un essiccante etichettato "NON INGERIRE" e 30 o 90 compresse rivestite con film e in multipack da 90 compresse rivestite con film contenenti 3 flaconi, ciascuno dei quali contiene 30 compresse rivestite con film.

Questo medicinale è fornito in blister contenenti 30 e 90 compresse e in blister divisibili per dose unitaria contenenti 30 x 1 e 90 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Produttore

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland
Viatris OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Kύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.